

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平10-85324

(43)公開日 平成10年(1998)4月7日

(51)Int.Cl.⁶

A 6 1 M 1/14

識別記号

5 2 5

F I

5 6 3

A 6 1 M 1/14

5 2 5

A 6 1 K 35/16

A 6 1 K 35/16

A 6 1 L 2/02

A 6 1 L 2/02

2/12

5 6 3

2/12

審査請求 未請求 請求項の数 8 OL (全 6 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号

特願平8-248411

(71)出願人 596080891

エイエスエイ産業株式会社

千葉県佐倉市八幡台1丁目4番8号

(22)出願日

平成8年(1996)9月19日

(72)発明者 酒井 旭

千葉県佐倉市八幡台1丁目4番8号 エイ

エスエイ産業株式会社内

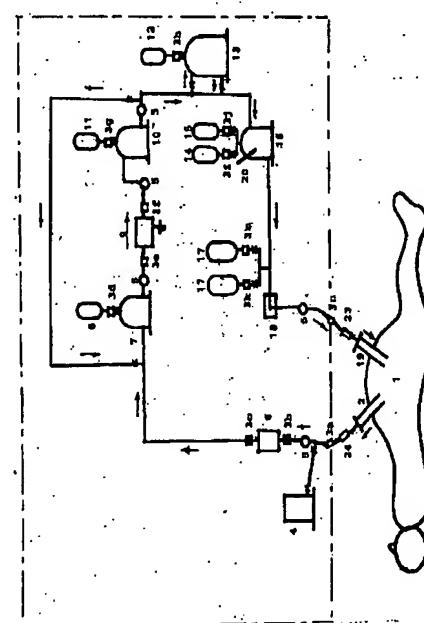
(74)代理人 弁理士 柳澤 幸成

(54)【発明の名称】 腹膜透析液回収・再生装置の殺菌・消毒法並びに透析液の殺菌・保存方法

(57)【要約】

【課題】腹膜透析液回収・再生装置及び回収透析液中に含まれた患者自身の血漿蛋白成分の濃縮・精製液を残留毒性の懸念無しに殺菌・消毒し無菌状態に維持する包括的方法を提供する。

【解決手段】血漿蛋白成分濃縮液をpH 4-0の強酸性下で保持し、使用時にアルカリで中和する。または同濃縮液を-80°Cから10°Cの範囲に保冷し、使用時に体温まで温める。回収・再生装置は、内部を定期的に強酸性電解水で消毒する。同装置内のフィルター、半透膜濃縮器、注入カテーテル上流部分の無菌フィルターには抗菌剤を充填する。装置及びカテーテルの接続部を接ぎ換える時、マイクロ波を照射する。また上記手段の2以上を組み合わせて適用する。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 排液カテーテルを通じて人体外へ排出された腹膜透析液を回収し、有害代謝物を除去し、回収透析液中に含まれた血漿蛋白成分を膠質浸透圧剤として再利用するために濃縮・精製する処理を含む透析液再生処理において、該濃縮・精製液に強酸を添加してpH4-0の強酸性下で保存し、該保存液を用いて再生透析液を調製する際にアルカリを添加してpH6-8に調整することを特徴とする腹膜透析液の殺菌・保存方法。

【請求項2】 請求項1記載の濃縮・精製液の温度を一80°Cから10°Cの範囲に冷却して保存し、該濃縮・精製液を用いて調製した再生透析液を人体に使用する際に、35°Cから40°Cの範囲に加温することを特徴とする腹膜透析液の殺菌・保存方法。

【請求項3】 透析液を腹腔に注入・排出する腹膜カテーテル(2、19)、腹腔から回収した透析液を済過する手段(6)、回収透析液中の有害代謝物の除去及び血漿蛋白成分の精製を行う濃縮・精製手段(7、8、9、10、11)、必要に応じて濃縮・精製液を殺菌・保存する手段(12、13)、および濃縮・精製液に有用成分を添加して再生透析液を調製する手段(14、15、16)を主要部としてなる透析液回収・再生装置において、該殺菌・保存手段(12、13)を除く上記各手段及びこれ等を結合する透析液経路の接液部位をアルカリ水にて洗浄し、水洗した後、塩化ナトリウムの電解により陽極側に生成された強酸性電解水に少なくとも3分間浸し、次いで滅菌水にて水洗することを特徴とする透析液回収・再生装置の殺菌・消毒方法。

【請求項4】 強酸性電解水として、塩化ナトリウムの電解により陽極側に生成されたpH3-0、酸化還元電位が少なくとも900mV、且つ有効塩素濃度が少なくとも0.8ppmである強酸性電解水を用いる請求項3記載の殺菌・消毒方法。

【請求項5】 請求項3記載の透析液回収・再生装置において、透析液済過手段(6)、濃縮手段(9)、および注入カテーテル上流部分に設けた無菌フィルター(23)のいずれか一つ以上に抗菌剤を充填することを特徴とする殺菌・消毒方法。

【請求項6】 抗菌剤として、銀微粒子または抗生素質を充填することを特徴とする請求項5記載の殺菌・消毒方法。

【請求項7】 請求項3記載の透析液回収・再生装置において、透析液経路及び添加液体流路の接続部位(3a-3n)に高周波電磁波を少なくとも10秒間照射することを特徴とする殺菌・消毒方法。

【請求項8】 請求項1、2、3、5及び7記載の方法のいずれか2以上を組み合わせてなる腹膜透析液回収・再生装置並びに濃縮・精製透析液の殺菌・消毒方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、腎不全疾患治療の一つである腹膜透析法に用いられ人体外へ排出された透析液を回収し、該排出透析液中に含まれている患者の体内より滲出した血漿蛋白成分を濃縮・精製し、膠質浸透圧剤として透析液に添加して再利用する透析液回収・再生装置並びに濃縮・精製透析液保存中に、外部より侵入する細菌やウィルスの増殖を阻止し、殺菌する方法に関する。

【0002】

【従来の技術】人工腎臓や透析装置の消毒・殺菌方法として従来はホルマリンが主として用いられていたが、残留毒性が問題となり、次亜塩素酸ソーダ溶液が用いられているが、この消毒剤も再生透析液として再び腹腔内へ注入する血漿蛋白成分の中に混入した細菌やウィルスの殺菌には適用できない。

【0003】また病院や透析センターの透析装置と異なり、図1に示すような患者宅に設置する再生装置では、消毒後の水洗用滅菌水を大量に必要とする次亜塩素酸ソーダによる消毒は適切ではない。

【0004】また再生透析液を腹腔内に注入するカテーテルの接続部(3n)より侵入する細菌やウィルスを阻止するために、例えば特公平6-104120号公報にはサブミクロンフィルターを設ける記載があるが、無菌フィルター(23)自体において繁殖する細菌の殺菌には別途に他の消毒法が必要であり、上記と同様の消毒剤残留や洗浄水の制限条件がある。

【0005】再生装置の各接続部(3a-3n)の殺菌については、従来行われている紫外線照射法では、紫外線の透過しない部分の殺菌が充分に行われない。更に接続部を外したときに充分殺菌できる環境も作る必要がある。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】本発明で殺菌・保存の対象とする血漿蛋白成分はアルブミンやグロブリン等からなり、再び患者の腹腔内へ透析液と共に戻して再利用し、一部はリンパ管吸収により体内に入るため、殺菌・消毒剤が残留していては有害な作用が懸念されるので、消毒剤残留の懸念のない殺菌・消毒方法が望まれている。

【0007】血漿蛋白成分の濃縮・精製液を加熱により殺菌しようとすると、蛋白質が変質する温度60°C-80°Cより遙かに高い温度に加熱しなければ充分な殺菌ができない。蛋白質を変質させない殺菌・保存方法が望まれている。

【0008】一方、再生装置内部の透析液経路や添加液体流路を定期的に殺菌・消毒する方法は、従来の透析装置の消毒法に近い方法が適用できるが、残留毒性がより少なく消毒後の水洗用水がより少量で済む消毒・殺菌方法が望まれている。

【0009】また、再生装置内の透析液経路や添加液体

流路を接ぐ各接続部（3b-3m）及び排液カテーテルの接続部（3a）或は注液カテーテルの接続部（3n）の殺菌については、セラミックス等の最新の接続部材にも対応でき、紫外線照射法以上に充分な殺菌が行われる消毒方法が望まれている。

【0010】

【課題を解決するための手段】血漿蛋白成分に混入した細菌の生存増殖を妨げる環境条件として、一般的に温度（120°C以上または-20°C以下）、無機塩濃厚溶液の塩濃度、乾燥、pH（4以下または12以上）等があるが、完全自動方式で工程を管理するという目標のために、この内で粉末を取り扱うことになる乾燥処理を避け、血漿蛋白成分が可逆反応あるいは可逆的二次構造転換の範囲内に保持される条件を検討した結果、請求項1記載の本発明では濃縮した血漿蛋白成分を含む精製透析液に強酸を添加してpHを4以下、望ましくは3-0の範囲で保存し、これを再び透析液へ添加して再使用する前にアルカリで中和し pH 6-8に調整して、血漿蛋白成分を元の状態に戻して使用する。

【0011】塩の濃厚溶液は細菌の増殖を妨げるが、アルブミン等の析出をもたらす不利な作用もあり、本発明ではこれを積極的に利用しない。

【0012】血漿蛋白成分の主成分であるアルブミンは尿素等と結合して排出透析液中に溶解しているが、強塩酸により尿素を遊離し、酸膨脹し、蛋白質の二次構造がpH 3.6から2.8でF型からE型へ転移し、蛋白質が可逆的に変化する条件の範囲内で有効に殺菌が行われる。

【0013】更に、有害代謝物を除去し、含有血漿蛋白成分を濃縮・精製した透析液の保存中の細菌の増殖を防止するため、請求項2記載の本発明では、血漿蛋白成分を低温、即ち-80°C以上10°C以下に冷却し、腹腔内へ注入する前に体温まで加温して注入する。

【0014】再生装置内部を定期的に殺菌消毒するには、請求項3記載の本発明では、従来の高濃度次亜塩素酸ソーダ溶液に比べて格段に低濃度で効力のある塩化ナトリウム電解水の陽極生成液である強酸性電解水を用いる。

【0015】但し、上記電解水は還元性物質が共存すると効力が減退するため、透析液経路内の有機物を除く必要上、予めアルカリ水で洗浄し、水洗した後、強酸性電解水で消毒する。

【0016】電解水として、請求項4に記載する通り、塩化ナトリウムの電解により陽極側に生成されたpH 3-0、酸化還元電位が少なくとも900mV、且つ有効塩素濃度が少なくとも0.8ppmである強酸性電解水が特に好ましい。

【0017】再生装置内のプレフィルター（6）、半透膜濃縮器（9）、及び注液カテーテルの無菌フィルター（23）等は、細胞、フィブリン、蛋白質等が付着し、

細菌が増殖し易い条件が揃っている。しかし、この部分を上記強酸性電解水で殺菌する場合、多量に付着した有機物に消費されるため大量の電解水を必要とする。そこで細菌の増殖を妨げる新たな手段として、請求項5記載の本発明では、予め透析液沪過手段（6）であるプレフィルター部、透析液濃縮手段（9）である半透膜濃縮器、及び注液カテーテルの上流側に設けた無菌フィルター（23）に抗菌剤を充填し、フィルターに付着し生存するウィルスや細菌を殺菌する。

【0018】抗菌剤として、請求項6に記載する通り、銀微粒子や抗生物質を常用の手段により固定化したもの等を用いる。

【0019】再生装置の外部から添加液体を供給する接続部及び透析液経路の接続部（3a-3n）を外し、また付け換える際の細菌汚染を防止する方法として、請求項7記載の本発明では、上記接続部（3a-3n）を瞬間に高温に加熱できる高周波電磁波（マイクロ波）の照射を適用する。照射には周波数500-8000MHzのマイクロ波を用い、少なくとも10秒間が必要である。

【0020】本発明の目的を一層徹底して達成するため、請求項8に記載の通り、上記各手段のいずれか2以上を組み合わせて適用すれば、生理的に何ら支障なくしかも総合的に殺菌・消毒効果を高めることができる。

【0021】

【発明の実施の態様】血漿蛋白成分の濃縮・精製液に強酸好ましくは塩酸を加え、pHを4以下好ましくはpH 0から3の範囲に調整して保存する。

【0022】強酸性で貯蔵した血漿蛋白成分をアルカリでpH 6から8の範囲、好ましくはpH 7.2から7.6の範囲に中和し、使用する。好ましいアルカリとしては水酸化ナトリウムもしくは炭酸ナトリウムに重炭酸ナトリウムを混合したものを用いる。

【0023】稀薄な塩化ナトリウム溶液を電解して陰極に水酸化ナトリウム溶液、陽極に次亜塩素酸イオンや塩素イオン等を含むいわゆる強酸性電解水を生成する電解装置（4）を再生装置に組み込み、必要時に上記強酸性水溶液を消毒剤、洗浄水として供給する。

【0024】細菌の生存し得ない条件はpHで3.0以下、酸化還元電位900mV以上、有効塩素0.8ppm以上であり、再生装置の接液部を上記強酸性電解水に浸して、この条件を満たす状態に装置内を一定時間、好ましくは5分間程度維持することにより、殺菌消毒を行う。

【0025】上記電解装置（4）の陰極で副産物として生成するアルカリ水を消毒に先立って装置内に流し、透析液経路内に付着している有機物を除去し、強酸性電解水による殺菌効果を最大限に発揮させる。

【0026】装置内のプレフィルター（6）、半透膜濃縮器（9）、及び注液カテーテルの無菌フィルター（23）等は、細胞、フィブリン、蛋白質等が付着し、

3) 等に付着する細菌の増殖を妨げるため、これ等の部位に抗菌剤を予め充填することにより効果を上げることができる。抗菌剤として抗生物質、例えばグラム陽性菌に対してはパンコマイシン、グラム陰性菌に対してはセフタジム或はアミノグリコシド、真菌に対してはフルシトシン或はフルコナゾールを常法により固定化したもの等を用いる他、銀微粒子等も用いることができる。

【0027】就中、注液カテーテル入口に接続した無菌フィルターは、透析液がフィルターを通過後直ちに腹腔内へ入るため、他の殺菌法を適用することは制限される。腹腔内へ投与しても良い抗生物質、或いは銀等は特にこの条件に適している。

【0028】再生装置内の接続部(3b-3m)並びに腹膜カテーテル(2、19)に接続した接続部(3a、3n)を外し、接ぎ換えるとき、該接続部と新しい接続部位を同時に耐圧密閉容器内の高温・高圧窒素気中で、周波数500-8000MHzのマイクロ波を少なくとも10秒間、好ましくは30秒程度照射する。次いで発生した高圧水蒸気を密閉器外に逃がし、器内を外気に触れることなく器外からの操作で既接続部を外し、必要に応じて更に少なくとも10秒間照射した後、新しい接続部位を接ぎ、再び上記マイクロ波を10秒以上、好ましくは30秒程度照射する。

【0029】上記接ぎ換えを行う装置の一例を挙げる。と、密閉容器は少なくとも1.5気圧の耐圧性を有し、これに器外より既接続部を外して新しい接続部位を接ぐことができる抜き・挿入装置或は螺子回転操作装置を付設している。このような接ぎ換え装置として、例えば、バクスター社製「UVフラッシュ」に類する装置等が用いられる。

【0030】上記マイクロ波は周波数500-8000MHzの高周波が使用できるが、就中2450MHz前後が発熱殺菌効果が著しく高く好ましい。

【0031】

【発明の効果】本発明により、病原菌の感染を起こさずに血漿蛋白成分を安全且つ衛生的に再生し、膠質浸透圧剤として循環再使用し、腹膜において最も生理的に無理のない限外済過を可能にする。これにより、従来使用していた高濃度グルコース透析液を使用する必要がなくなり、グルコースに由来する副作用、即ち(1)糖尿病症状の悪化、(2)高脂血症、動脈硬化の進行、(3)頻発する病原菌感染による腹膜炎の発症、(4)腹膜の透析機能喪失等の問題を解消できる。

【0032】更に、本発明が提供する濃縮・精製透析液

中の血漿蛋白成分の殺菌・保存方法により、患者本人の貴重な血漿蛋白成分を腐敗等の変質によって損失することなく、直ちに使用に応じられる状態で安全に長期保存できるので、経済的な腹膜透析の実施に有用である。

【0033】

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の方法を実施するための装置全体を例示する系統図。

【0034】

【図2】請求項5記載の本発明の方法を例示する無菌フィルター断面図

【0035】

【図3】請求項5記載の本発明の方法を例示するプレフィルター断面図

【0036】

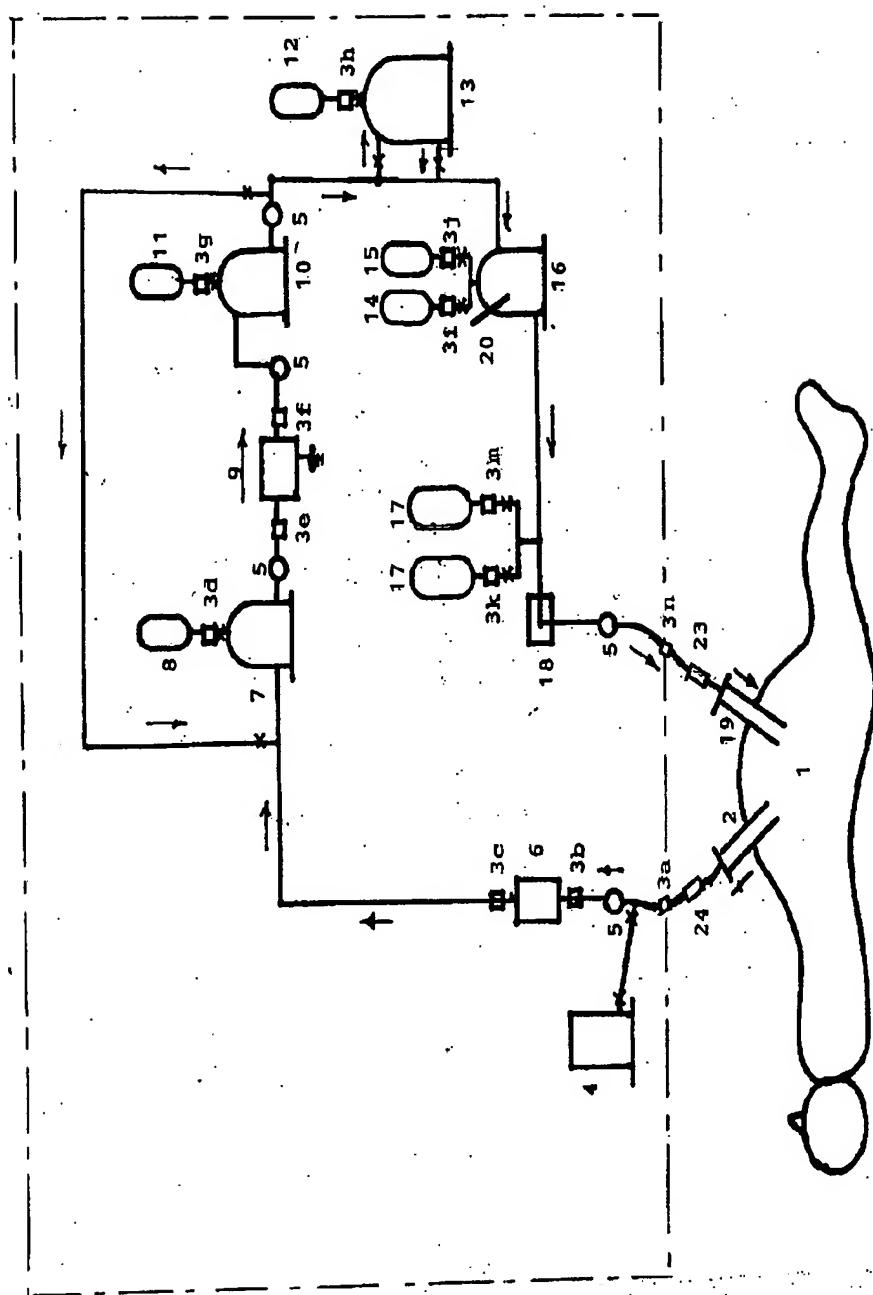
【図4】請求項5記載の本発明の方法を例示する半透膜濃縮器断面図

【0037】

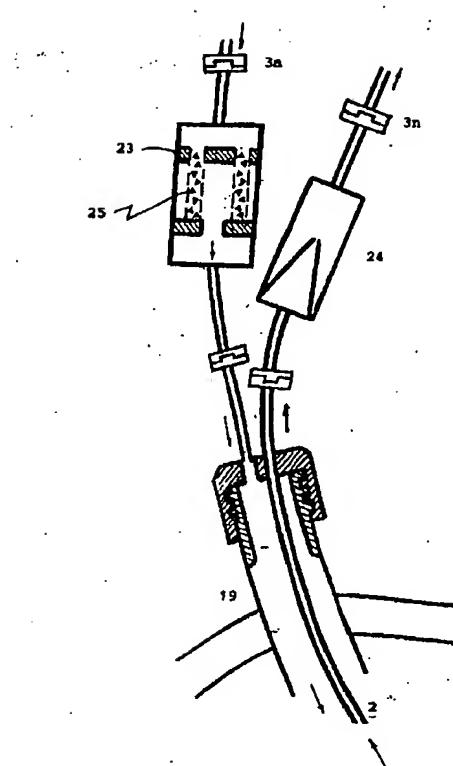
【符号の説明】

1	・	・	・	・	・	腹腔
2	・	・	・	・	・	排液カテーテル
3a-3n	・	・	・	・	・	コネクター(接続部位)
4	・	・	・	・	・	強酸性電解水生成装置
5	・	・	・	・	・	ポンプ
6	・	・	・	・	・	プレフィルター
7	・	・	・	・	・	回収透析液貯槽
8	・	・	・	・	・	希釀液供給装置
9	・	・	・	・	・	濃縮器
10	・	・	・	・	・	濃縮液貯槽
11	・	・	・	・	・	洗浄液供給装置
12	・	・	・	・	・	塩酸供給装置
13	・	・	・	・	・	濃縮・精製液貯槽
14	・	・	・	・	・	アルカリ供給装置
15	・	・	・	・	・	電解質供給装置
16	・	・	・	・	・	再生透析液貯槽
17	・	・	・	・	・	新鮮透析液バッグ
18	・	・	・	・	・	加温器
19	・	・	・	・	・	注液カテーテル
20	・	・	・	・	・	計測機器
21	・	・	・	・	・	プレフィルター抗菌剤充填部
22	・	・	・	・	・	濃縮器抗菌剤充填部
23	・	・	・	・	・	無菌フィルター
24	・	・	・	・	・	逆止弁
25	・	・	・	・	・	無菌フィルター抗菌剤充填部

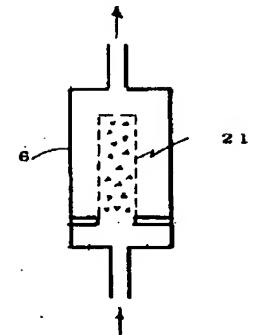
【図1】



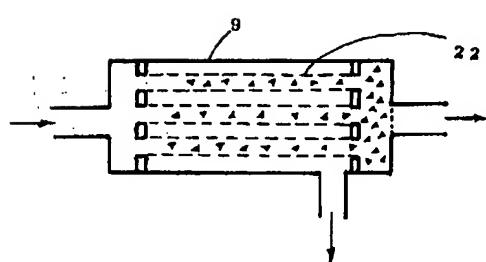
【図2】



【図3】



【図4】



フロントページの続き

(51) Int.Cl.⁶
A 61 L 2/16

識別記号

2/18

F I
A 61 L 2/16

2/18

A
Z